

Отзыв официального оппонента
на диссертационную работу Маркина Алексея Викторовича
«Развитие спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света для
определения лекарственных веществ в биологических жидкостях человека»,
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук
по специальности 1.4.2. Аналитическая химия

Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния (ГКР) является весьма перспективным аналитическим методом, основанным на значительном (на несколько порядков) усилении комбинационного рассеяния молекул при их иммобилизации на наноструктурированных подложках. Теоретические предсказания сверхвысоких чувствительностей аналитических систем на основе ГКР спровоцировали публикационную гонку с описаниями различных рекордных разработок. Однако при детальном рассмотрении применения предлагаемых методик для репрезентативных выборок биопроб выигрыши в пределах обнаружения оказываются не столь фантастическими, тем не менее подтверждая преимущества измерений ГКР. К тому же для значительного числа биологически активных соединений практические требования к их контролю состоят не в выявлении следовых количеств, а в достоверной количественной оценке физиологически реалистичных концентраций. В результате технический прогресс в средствах регистрации ГКР, расширяющий ассортимент портативных детекторов и снижающий их стоимость, столкнулся с неожиданной нехваткой убедительно валидированных методик, для реализации которых эти детекторы могут применяться. Сложившаяся ситуация определяет **актуальность** диссертационной работы А.В. Маркина, направленной на разработку подходов по обеспечению воспроизводимого и селективного прямого (безрецепторного) определения лекарственных препаратов в биологических жидкостях человека.

Выбор антибиотических лекарственных средств в качестве целевых аналитов для разрабатываемых аналитических систем также следует признать вполне оправданным. Терапевтическое применение антибиотиков в настоящее время осуществляется в соответствии со стандартными рекомендациями об их дозировке, не учитывающими индивидуальных особенностей метаболизма пациентов и с существенным запаздыванием корректируемыми в ходе применения. Персонализация схем лечения лимитируется сложностью и дороговизной общепринятых хроматографических способов контроля уровней лекарственных препаратов в биопробах, и оптические методики представляются весьма востребованной альтернативой.

Представленные на соискание ученой степени диссертация (341 страница, включая 163 рисунка и 18 таблиц) и автореферат (42 страницы, 20 рисунков и 5 таблиц) А.В. Маркина, а также его публикации свидетельствуют об успешном достижении поставленной цели и качественном решении всех задач, благодаря которому предлагаемые методики убедительно продемонстрировали практическую эффективность, а разработанные подходы существенно расширили методический потенциал аналитической ГКР спектроскопии и имеют основания для использования применительно к другим практически значимым анализам.

Крайне важно, что диссертант не ограничился реализацией и детализацией какого-то одного подхода, а рассмотрел все этапы тестирования, включая сравнительную характеристику и модификацию протоколов пробоподготовки с использованием различных методов разделения и концентрирования, расширение ряда используемых ГКР-активных носителей и способов их функционализации, выбор условий взаимодействия содержащихся в пробе аналитов с носителями и последующей регистрации аналитического сигнала. Тем самым совокупность предложенных и охарактеризованных подходов исключает наличие «узких мест» при практической реализации тестирования.

Важно также отметить, что проведение исследования не ограничивалось стандартными процедурами оптимизации аналитических методик для тех или иных реагентов и последующими метрологическими характеристиками. Работа включает детальное изучение размеров, формы и структуры предлагаемых наноматериалов с использованием взаимодополняющих методов, а также теоретические расчеты молекулярных электростатических потенциалов, квантовохимические расчеты характеристик комплексов различных молекул с наночастицами, и прогностические расчеты для описания плазмонных свойств предлагаемых наноструктур. Такой базис аналитических разработок позволяет уверенно утверждать, что в них применены не эмпирически выбранные препараты, а компоненты, эффективность которых по сравнению с ближайшими структурными аналогами убедительно показана.

Важным моментом исследования является оценка получаемых оригинальных результатов в контексте развития данного научного направления. В этой связи следует отметить несколько обзоров по ГКР спектрометрии и ее приложениям, подготовленных с участием соискателя и опубликованных в ведущих международных журналах. Благодаря этому, несмотря на сравнительно компактный обзор литературы в первой главе диссертации, строго сфокусированный на обосновании предлагаемых подходов, их преимуществ и востребованности, А.В. Маркиным убедительно

тельно продемонстрировано значимое место его комплекса исследований в ряду современных разработок.

Диссертант не выделяет материалы и методы исследования как отдельную главу, включая соответствующие описания в разделы с изложением экспериментальных результатов. Этот нетривиальный подход позволяет соискателю наглядно аргументировать выбор тех или иных конкретных методических подходов, их взаимосвязи с задачами, решаемыми на различных этапах исследования. Отметим, что приводимые описания экспериментов вполне конкретны и однозначно описывают все последовательности действий при реализации аналитических методик, условия взаимодействий реагентов, обеспечивающие генерацию аналитического сигнала.

Пять глав диссертации с описанием результатов исследования и их интерпретацией убедительно демонстрируют логичность планирования экспериментов, корректность анализа получаемых результатов и обоснованность последующих выводов. В рамках исследования получено значительное число существенных результатов, имеющих как фундаментальное, так и прикладное значение.

Научную новизну работы определяют проведенная детальная сравнительная характеристика ГКР-спектров значительного числа антибиотиков нескольких классов с учетом их (де)протонирования в разных реакционных средах, позволяющая дифференцировать аналитические отклики структурно близких соединений. Обоснованы механизмы влияния катионного полиэлектролита полидиаллилдиметиламоний хлорида на специфические и неспецифические взаимодействия с ГКР-подложками в кислых, нейтральных и щелочных средах. Предложено растворение матрицы сорбента в качестве способа увеличения чувствительности ГКР-анализа. Рассмотрены изменения характеристик ГКР-подложек при их модификации циклодекстринами, обоснованы механизмы этих изменений. Изучены процессы взаимодействий аналитических реагентов в электрохимической ячейке для проведения многократного спектроэлектрохимического ГКР-анализа с регенерацией электрода.

О **высокой практической значимости** проведенного исследования свидетельствует подтвержденная эффективность предложенных подходов для широкого ряда взаимосвязанных задач – ГКР-определения антибиотиков различных классов и противоопухолевого препарата в моче, плазме крови и слюне в сочетании с простыми методами разделения и концентрирования – неударживающей твердофазной экстракцией, жидкостно-жидкостной экстракцией, тонкослойной хроматографией. Показаны возможности использования катионного полиэлектролита для маскирования мешающих компонентов при одновременном ГКР-определении нескольких аналитов. Разработаны простые методики синтеза ГКР-активных сорбентов на ос-

нове силикагеля, оксида/гидроксида алюминия и карбоната кальция. В качестве перспективной альтернативы золотым и серебряным подложкам предложены и детально охарактеризованы медные ГКР-подложки с возможностью длительного хранения и высоковоспроизводимыми характеристиками.

Достоверность, обоснованность положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы следуют из обоснованного выбора использованных эффективных и высокоинформативных методов и подходов, применения взаимодополняющих способов характеристики синтезируемых материалов, получения необходимых массивов данных для характеристики разрабатываемых аналитических систем. Полученные результаты проанализированы с применением адекватно выбранного статистического инструментария, соответствующего общепринятой практике в аналитической химии. При интерпретации результатов, их сравнительной оценке и формулировке рекомендаций соискателем обоснованно учитываются данные тематически близких исследований других коллективов.

Результаты диссертационного исследования работы отражены в 24 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ, включая такие высокорейтинговые издания, как “Chemical Society Reviews”, “Trends in Analytical Chemistry”, “Analytica Chimica Acta”, “Analytical and Bioanalytical Chemistry”, “Talanta”, “Microchimica Acta”. Исследования, вошедшие в диссертационную работу, были представлены соискателем профессиональному сообществу на 15 профильных научных мероприятиях.

Изложение материала в диссертации хорошо структурировано. Подробно и корректно описаны проведенные работы, убедительно комментируются взаимосвязи решаемых задач. Автореферат информативно отражает все направления диссертационной работы, дает четкую и однозначную интерпретацию полученных результатов. Исследование полностью соответствует специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

При ознакомлении с диссертацией и авторефератом возникли некоторые **вопросы**.

1. Известно, что сульфаниламидные антибиотики выделяются из организма с мочой преимущественно в виде метаболитических производных – глюкуронидов и продуктов ацетилирования. Как эти процессы могут влиять на связывание с предлагаемыми подложками и уровни детектируемых сигналов?

2. Автор резонно отмечает, что связывание с ГКР-подложками (носителями) нецелевых, ГКР-неактивных соединений может конкурентно снижать степень связывания целевых аналитов и тем самым занижать результаты определения их концентраций. Однако эти эффекты выражены при содержании связывающихся моле-

кул, сопоставимом или превосходящем число сайтов связывания. При меньших же концентрациях (при разведении биопроб) данные эффекты становятся не столь значительными – хотя параллельно снижается и интенсивность регистрируемых сигналов. В этой связи было бы полезно прокомментировать, каким степеням насыщения сайтов связывания соответствуют предлагаемые в работе методики.

3. В предлагаемых в работе методиках в качестве аналитического сигнала используется интенсивность комбинационного рассеяния при индивидуальных длинах волн, соответствующих спектральным пикам. Однако в практике ГКР-спектрометрии в некоторых случаях выбираются более сложные процедуры обработки спектральной информации – оценка сигналов при нескольких длинах волн, зависимости от длин волн вторых производных спектров и пр. Когда, по мнению соискателя, такие дополнительные обработки спектров в рамках изучаемых им аналитов и видов биопроб могут быть оправданы?

4. Автор отмечает влияние рН-среды на сигналы, регистрируемые в результате взаимодействия целевых аналитов с ГКР-подложками (носителями). В этой связи потенциально возможно при проведении анализа использовать разные реакционные среды при исходном связывании аналитов и при последующей регистрации сигналов. Рассматривались ли в ходе исследования такие варианты?

Однако данные вопросы не умаляют значимости проведенного исследования и качества подготовленной диссертации. Они связаны с детализацией научного контекста полученных результатов, не влияют на обоснованность положений, выносимых на защиту, и не снижают общую положительную оценку работы.

А.В. Маркиным на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, а именно – разработан комплекс подходов к применению спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света как метода, обеспечивающего чувствительное и селективное выявление антибиотиков в биологических жидкостях человека и тем самым позволяющего проводить эффективный мониторинг антибиотикотерапии.

Диссертация «Развитие спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света для определения лекарственных веществ в биологических жидкостях человека» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, характеризующуюся высокой степенью актуальности, научной новизны и практической значимости, достоверностью полученных результатов, обоснованностью сформулированных положений и выводов. Работа полностью соответствует требованиям, которые к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук предъ-

являет раздел II «Критерии, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней» (пп. 9-11, 13, 14) «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в актуальной редакции), а ее автор, Маркин Алексей Викторович, заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории иммунобиохимии
Федерального государственного учреждения
«Федеральный исследовательский центр
«Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук» (ФИЦ Биотехнологии РАН)
ЖЕРДЕВ Анатолий Виталиевич



5 мая 2026 г.

Я, Жердев Анатолий Виталиевич, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Контактные данные:

тел.: 8 (495) 954-28-04, e-mail: zherdev@inbi.ras.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена докторская диссертация: 1.5.4. Биохимия

Адрес места работы:

119071 Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2
ФИЦ Биотехнологии РАН, лаборатория иммунобиохимии
Тел.: 8-495-954-52-83; e-mail: info@fbras.ru

*Подпись сотрудника ФИЦ Биотехнологии РАН
Жердева Анатолия Виталиевича удостоверяю*

Ученый секретарь ФИЦ Биотехнологии РАН, к.б.н.



А.Ф. Орловский



5 мая 2026 г.